

Фенотипическая реализация гена фактор V Лейдена в акушерской практике

К. С. Момот¹, М. Г. Николаева²,
Г. В. Сердюк³

¹ Краевая клиническая больница, Барнаул, Россия

² Алтайский государственный медицинский университет

³ Алтайский филиал Гематологического научного центра, Барнаул, Россия

В литературе накоплен опыт исследовательских работ, направленный на определение ассоциации аномалии генов гемостаза с рядом акушерских осложнений. Мнение разных авторов о степени тромбогенности генотипов гена фактор V Лейдена (FVL), феномена резистентности FVL к активированному протеину С (АПС-резистентность) и вероятности фенотипической реализации в виде тромбоза и/или акушерских осложнений не является однозначной.

Цель исследования. Изучить связи феномена АПС-резистентности при носительстве мутации гена FVL с клиническими фенотипическими проявлениями.

Материалы и методы. Проспективное когортное исследование 285 беременных: основная группа – 135 женщин с генотипом FVL (1691) GA / AA и контрольная группа – 150 пациенток с генотипом FVL (1691) GG.

В исследуемых группах пациентки были сопоставимы по возрасту ($30,4 \pm 2,3$ и $30,6 \pm 4,2$ лет). Лабораторный фенотип – АПС-резистентность устанавливалась с учетом ранее опубликованных нами данных о референтных диапазонах значений нормализованного отношения (НО) на прегравидарном этапе и в разные сроки физиологически протекающей беременности. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладной программы SPSS 16.0.

Результаты. Личный репродуктивный анамнез в основной группе достоверно чащеотягощен репродуктивными потерями и бесплодием: 94,1 % (127 из 135) против 28,7 % (43 из 150) соответственно, $p < 0,05$. Личный тромботический анамнез отягощен только у пациенток, носительниц мутации FVL (13,0 % от 135). Тромботический семейный анамнез у родственников до 45 лет пациенток основной группы отягощен достоверно чаще (57,8 % от 150), чем в группе контроля

(12,7 % от 135), $p < 0,05$. Репродуктивные потери у матерей пациенток, носительниц мутации FVL встречались достоверно чаще (21,5 % от 135) по сравнению с контрольной группой (8,7 % от 150), $p < 0,05$.

По данным локальных тестов гемостаза, в группах не выявлено статистически значимых отличий в содержании D-димеров, РФМК. Средние показатели АПС-резистентности на разных сроках беременности в контрольной группе колебались по НО от 0,86 до 0,61. У беременных с мутацией FVL этот показатель в группе был достоверно выражен ($p < 0,05$): НО 0,53 → 0,52, а при генотипе A/A НО от 0,34 до 0,38. У 66 пациенток основной группы при АПС-резистентности по НО в диапазоне 0,58 → 0,5, беременность протекала без гестационных осложнений и завершилась срочными родами. Клинические фенотипические проявления осложнений гестации наблюдались у 69 беременных основной группы: преэклампсия (ПЭ) умеренная / тяжелая степень у 34 (25,2 % от 135), при этом АПС-резистентность по НО была в диапазоне 0,48 → 0,43; внутриутробная задержка развития плода (ВЗРП) у 35 (25,9 % от 135), показатель АПС-резистентности – 0,49 → 0,45. Досрочно абдоминальным путем родоразрешены 10 пациенток (7,4 % от 135): тяжелая ПЭ – 7 случаев, преждевременная отслойка плаценты – 3 эпизода, при этом АПС-резистентность по НО была 0,43 → 0,4. Фенотипическая реализация в виде венозного тромбоза проявилась во время беременности и раннем послеродовом периоде у 9 женщин (6,7 % от 135) и только в основной группе. В группе контроля осложнения гестации определены достоверно реже ($p < 0,05$): умеренная / тяжелая ПЭ – в 9,3 % (14 из 150), ВЗРП – в 8,7 % (13 из 150) случаев; досрочно абдоминально родоразрешены 2 пациентки (1,4 % от 150).

Выводы:

1. Мутация фактор V Лейдена является постоянным, не модифицируемым фактором тромбогенного риска и имеет различную пенетрантность в формировании тромбозов и гестационных осложнений.

2. АПС-резистентность $\leq 0,5$ FVL может быть использована в качестве критерия состояния тромботической готовности и необходимости назначения антитромботической терапии.